

厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

エビデンスの構築・ガイドライン策定

長谷川 潔 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 教授
(研究協力者) 国土 貴嗣 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 助教
(研究協力者) 関 裕介 東京大学医学部附属病院 肝胆膵外科・人工臓器移植外科 特任臨床医

研究要旨

肝細胞癌の診療において、新たなエビデンス構築のための研究デザインを考案し、質の高い臨床研究を行ない、その結果を現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）に反映させ、より臨床現場において有用なガイドラインへと改訂していくことを目的としている。Clinical Question によってはランダム化比較試験(RCT)ではなく、ビッグデータの活用や多施設共同研究を行い、治療アルゴリズムを確立するためのエビデンス構築に努めた。

A. 研究目的

現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）において、エビデンス不足のために十分な推奨が行えていない領域の同定を行い、新たなエビデンス構築のための研究デザインを考案し、臨床研究を行う。収集したエビデンスは十分に吟味し、社会的因子なども考慮した上で推奨度を決め、ガイドラインに反映させることを目的とする。

肝癌診療ガイドラインにおける治療選択アルゴリズムでは腫瘍径と腫瘍個数が重要な因子である。しかしながらこれまでのプラクティスは、カットオフ値（「3cm以内、3個以下」、「4個以上」等など）を用いたアルゴリズムであった。同方法は実臨床における使用を単純化する利点があるが、リスクバリエーションの簡略化や統計検出力のロスが問題となる。そのため我々のグループは肝細胞癌(HCC)に対する手術、肝動脈化学塞栓療法(TACE)、焼灼療法後の生存予測において、腫瘍径・腫瘍個数を連

続変数により解析した生存予測モデル (Contour Prognostic Model) を作成した。

肝癌診療ガイドラインでは3cm以内3個以下の腫瘍に対しては手術もしくは焼灼療法、4個以上の腫瘍に対してはTACEもしくは薬物療法が推奨されている。我々は日本肝癌研究会追跡調査データを基に手術、焼灼療法、TACE後の腫瘍径・腫瘍個数を連続変数のまま用いた生存予測モデル (Contour Prognostic Model) を作成することで、新たなエビデンス構築、さらに現行の肝癌診療ガイドライン（2017年補訂版）をより臨床現場において有用なガイドラインへと改訂していくことを目的とした。

B. 研究方法

国内645施設にて2000-2007年に手術、焼灼療法、TACEを施行された患者データに基づき全生存(OS)を予測するContour Prognostic Modelを作成した。3群間の背景・臨床因子のばらつきは傾向スコアを用いたinverse

probability of treatment weighted (IPTW)法を用いて調整した。作成したモデルは国際多施設（イタリア 3 施設、アメリカ 1 施設）データにてバリデーションした。

C. 研究結果

基準を満たす 43,904 名を対象とした：手術群、15,313 名 (35%)；TACE 群、13,375 名 (30%)；焼灼療法群、15,216 名 (35%)。肝機能に関連した因子は手術群が他 2 群に比べ良好であった。単発腫瘍の割合は TACE 群 (46%) が他 2 群に比べ低かった：手術群 (76%)、焼灼療法群 (70%)。平均最大腫瘍径は焼灼療法群 (2.4cm) が他 2 群に比べ低かった：手術群 (4.2cm)、TACE 群 (3.8cm)。IPTW 法を用いることで 3 群の背景因子のばらつきは調整された。3 群とも OS は腫瘍径、腫瘍個数の増加に応じて低下した。本モデルを web-base の calculator として以下の URL で公開している（<http://www.u-tokyo-hbp-transplant-surgery.jp/about/calculation.html>）。我々のモデルを用いると腫瘍個数が 1-6 個、腫瘍径が 1-10cm の範囲での 5 年 OS は手術群が TACE 群より高く算出された。また腫瘍径が 1-2cm の範囲では手術群と焼灼療法の 5 年 OS に大きな差はみられなかったが、2-3cm の範囲での 5 年 OS は手術群が焼灼療法より高く算出された。本モデルを用いると Intermediate stage である最大径 3cm、4 個の HCC に対する 5 年 OS は手術群で 46%、TACE 群で 27%、焼灼療法群で 33%であった。本モデルのバリデーションは手術群、TACE 群で良好、焼灼療法群ではモデルから算出される生存率から 10-20% の乖離がみられた。（Kawaguchi Y, Hasegawa K, et al. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.）

（倫理面への配慮）

患者の個人情報に配慮し、匿名化データを扱った。

D. 考察

従来の HCC に対する治療選択アルゴリズムでは、腫瘍径や腫瘍個数におけるカットオフ値でグループ化することで、統計的検出力の低下、リスクの過小評価につながっていた可能性がある。腫瘍径・腫瘍個数を連続変数のまま用いた本モデルを用いることで、それぞれの治療後における、より正確な生存予測と治療選択の適正化につながると考えられる。

E. 結論

本モデルは国内レジストリーデータに基づいた 4 万人以上の患者の腫瘍径、腫瘍個数を基にしており、手術、TACE、焼灼療法それぞれの治療後の生存予測を算出することが可能であり、実臨床における治療選択の一助となり、新たなエビデンス構築へつながると考えられる。

F. 健康危険情報

本研究に伴健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Ichida A, Akamatsu N, Nagata R, Mihara Y, Kawaguchi Y, Bae SK, Ishizawa T, Kaneko J, Arita J, Hasegawa K. Efficacy and Safety of Lenvatinib for the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Living Donor Liver Transplantation: A Report of Two Cases. *Anticancer Res.* 2022; 42(2):1161-1167.
2. Kokudo T, Hasegawa K. Evaluating the liver function of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2021; 51(11):1095-1096.
3. Arita J, Yamamoto H, Kokudo T, Hasegawa K, Miyata H, Toh Y, Gotoh M, Kokudo N, Kakeji Y, Yasuyuki S. Impact of board certification system and adherence to the clinical practice guidelines for liver cancer on post-

- hepatectomy risk-adjusted mortality rate in Japan: A questionnaire survey of departments registered with the National Clinical Database. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(10):801-811.
4. Kaibori M, Yoshii K, Kashiwabara K, Kokudo T, Hasegawa K, Izumi N, Murakami T, Kudo M, Shiina S, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Eguchi S, Md, Yamashita T, Md, Takayama T, Kokudo N, Kubo S; Liver Cancer Study Group of Japan. Impact of hepatitis C virus on survival in patients undergoing resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: report of a Japanese nationwide survey. *Hepatol Res.* 2021; 51(8):890-901.
 5. Kawaguchi Y, Hasegawa K, Hagiwara Y, De Bellis M, Famularo S, Panettieri E, Matsuyama Y, Tateishi R, Ichikawa T, Kokudo T, Izumi N, Kubo S, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, Nakashima O, Murakami T, Vauthey JN, Giuliante F, De Carlis L, Romano F, Ruzzenente A, Guglielmi A, Kudo M, Kokudo N. Effect of Diameter and Number of Hepatocellular Carcinomas on Survival After Resection, Transarterial Chemoembolization, and Ablation. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(8):1698-1708.
 6. Kokudo N, Kokudo T, Hasegawa K. Role of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma with Vascular Invasion: Emerging Evidence from Western Countries. *Liver Cancer.* 2021;10(5):404-406.
 7. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, Tateishi R, Kariyama K, Shiina S, Toyoda H, Imai Y, Hiraoka A, Ikeda M, Izumi N, Moriguchi M, Ogasawara S, Minami Y, Ueshima K, Murakami T, Miyayama S, Nakashima O, Yano H, Sakamoto M, Hatano E, Shimada M, Kokudo N, Mochida S, Takehara T. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021;10(3):181-223.
- 2) 学会発表
1. 有田 淳一, 山本 博之, 國土 貴嗣, 藤 也寸志, 瀬戸 泰之, 宮田 裕章, 長谷川 潔, 後藤 満一. 肝癌診療ガイドラインと専門医制度が肝細胞癌の外科診療に与える影響: NCD データと施設アンケートを用いた Quality indicator による診療の質評価. 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 2. 市田 晃彦, 有田 淳一, 真木 治文, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. レンバチニブを用いた進行肝細胞癌に対する conversion surgery の経験. 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 3. 河口 義邦, 市田 晃彦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 有田 淳一, 國土 典宏, 長谷川 潔. 肝臓悪性腫瘍に対するランダム化比較試験 第 121 回日本外科学会定期学術集会 (2021 年 9 月 1-3 日、Web 発表)
 4. Chikara Shirata, Junichi Arita, Takashi Kokudo, Akihiko Ichida, Yoshikuni Kawaguchi, Takeaki Ishizawa, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Kiyoshi Hasegawa. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with macrovascular invasion. 第 33 回日本肝胆膵外科学会学術集会(2021 年 6 月 2-3 日、Web 発表)
 5. 河口 義邦, 長谷川 潔, 國土 典宏. SURF trial : 2 つの研究 (SURF-RCT, SURF-Cohort) 結果の統合解析. 第 57 回日本肝臓学会総会.(2021 年 6 月 17-18 日、札幌市)

6. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 高尾 幹也, 河口 義邦, 斐 成寛, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大-ミラノ基準、5-5-500 基準、Japan 基準. 第 39 回日本肝移植学会学術集会. (2021 年 6 月 24-25 日、Web 発表)
7. 赤松 延久、市田 晃彦、長田 梨比人、石沢 武彰、有田 淳一、金子 順一、長谷川 潔. 肝癌に対する肝移植の適応拡大-ミラノ基準、5-5-500 基準、Japan 基準 第 76 回日本消化器外科学会総会 (2021 年 7 月 7-9 日、Web 発表)
8. Akihiko Ichida, Junichi Arita, Harufumi Maki, Takashi Kosudo, Yuichiro Mihara, Yoshikuni Kawaguchi, Takeaki Ishizawa, Nobuhisa Akamatsu, Junichi Kaneko, Kiyoshi Hasegawa. Multidisciplinary therapy combining systemic therapy and surgery for advanced HCC. 第 76 回日本消化器外科学会総会(2021年7月7-9日、京都)
9. 居村 暁, 島田 光生, 長谷川 潔, 河口 義邦, 高山 忠利, 泉 並木, 山中 若樹, 工藤 正俊, 猪股 雅史, 金子 周一, 馬場 秀夫, 小池 和彦, 小俣 政男, 幕内 雅敏, 松山 裕, 國土 典宏. SURF trial RCT: 全生存の報告、早期肝細胞癌に対する手術 vs.RFA. 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
10. 有田 淳一, 國土 貴嗣, 市田 晃彦, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. Intermediate stage HCC に対する pfront surgery の長期成績. 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
11. 河口 義邦, 長谷川 潔, De Bellis Mario, 建石 良介, 市川 智章, 國土 貴嗣, 泉 並木, 久保 正二, 坂元 享宇, 椎名 秀一朗, 高山 忠利, 中島 収, 村上 卓道, Vauthey Jean-Nicolas, 工藤 正俊, 國土 典宏. 肝細胞癌の腫瘍径・腫瘍個数による手術、TACE、焼灼療法の生存予測 (日本肝癌研究会追跡調査)) 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
12. 海堀 昌樹, 吉井 健吾, 柏原 康佑, 國土 貴嗣, 長谷川 潔, 泉 並木, 村上 卓道, 工藤 正俊, 椎名 秀一朗, 坂元 享宇, 中島 収, 松山 裕, 江口 晋, 山下 竜也, 高山 忠利, 國土 典宏, 久保 正二. 肝癌研究会追跡調査よりみたHCV肝炎関連肝内胆管癌の肝切除後長期成績の検討 第 57 回日本肝癌研究会 (2021 年 7 月 22-23 日、鹿児島)
13. 有田 淳一, 市田 晃彦, 真木 治文, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. 高度進行肝細胞癌に対するレンバチニブ治療後の 7 症例に対する肝切除の経験 第 24 回日本肝がん分子標的治療研究会 (2021 年 8 月 28 日、富山)
14. 赤松 延久, 市田 晃彦, 長田 梨比人, 石沢 武彰, 有田 淳一, 金子 順一, 長谷川 潔. 肝細胞癌に対する肝移植の適応拡大に関する考察 第 57 回日本移植学会総会 (2021 年 9 月 20 日、Web 発表)
15. 市田 晃彦, 有田 淳一, 長谷川 潔. レンバチニブやアテゾリズマブ・ベバシズマブ併用療法などの新規薬物療法を用いた conversion surgery の試み JDDW2021KOBE (2021 年 11 月 4 日、) 神戸
16. 有田 淳一, 長田 梨比人, 三原 裕一郎, 市田 晃彦, 河口 義邦, 石沢 武彰, 赤松 延久, 金子 順一, 長谷川 潔. 当科で行った肝切除に関するランダム化比較試験と前向き臨床研究の経験から得られた教訓 第 83 回日本臨床外科学会総会 (2021 年 11 月 18 日、東京)
17. 市田 晃彦, 赤松 延久, 長田 梨比人, 三

原 裕一郎, 河口 義邦, 石沢 武彰, 金子
順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝細胞癌
に対する生体肝移植と 5-5-500 基準・
Japan 基準の妥当性について 第 83 回日
本臨床外科学会総会(2021年11月18日、
東京)

18. 後藤 了一, 八木 真太郎, 小齊 侑希子,
嶋村 剛, 大段 秀樹, 島田 光生, 小倉 靖
弘, 長谷川 潔, 吉住 朋晴, 前原 喜彦,
武富 紹信. 本邦の多施設共同研究による
生体肝移植後グラフト肝に発生する de
novo HCC のリスク因子の検討 第 83 回
日本臨床外科学会総会(2021年11月18、
東京)

19. 三原 裕一郎, 赤松 延久, 市田 晃彦, 長
田 梨比人, 河口 義邦, 石沢 武彰, 金子
順一, 有田 淳一, 長谷川 潔. 肝移植後
の肝細胞癌再発に対するレンバチニブの
使用経験 第 83 回日本臨床外科学会総会
(2021年11月18日、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1) 特許取得: 特になし
- 2) 実用新案登録: 特になし
- 3) その他: 特になし